

Machine Translation of Abstract of HU216830

ABSTRACT

The object of the invention (I) compounds of general formula díciós acids and their salts, where R1 meaning hydrogen or 1-7 carbon alkyl group;

R2 meaning 1-7 carbon alkyl or cycloalkyl group of 3-8 carbon atoms, or

R1 and R2 have the associated nitrogen atom with 5-7 members, where appropriate, additional oxygen, nitrogen or sulfur atom-containing saturated heterocyclic ring is unchanged;

R3 meaning pyridyl, thienyl or diphenyl methyl group, where appropriate, halogen atom, trifluoromethyl group, or 1-6 carbon alkoxy group, 1-3-substituted phenyl group closely, which may be condensed with benzene;

A meaning 1-4 carbon alkylene group or a chemical bond, and

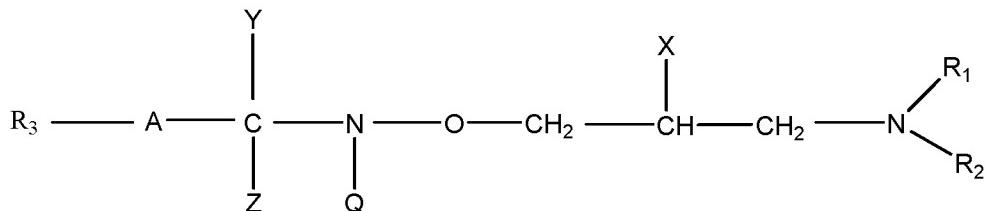
a) Z + Y = O, Q = H, X = OH, or

b) X + Y = O, Z + Q = chemical bond, or

c) Z + Q = chemical bond, X = OH, Y + OR4 - where

R4 meaning 1-7 carbon alkyl group.

The compounds of the invention some strong zövőd tion therapy used.



KIVONAT

a találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek és savad díciós sóik, ahol

R1 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkil csoport;

R2 jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkil csoport; vagy

R1 és R2 jelentése a kapcsolódó nitrogén atommal együtt 5–7 tagú, adott esetben további oxigén , nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt alkot;

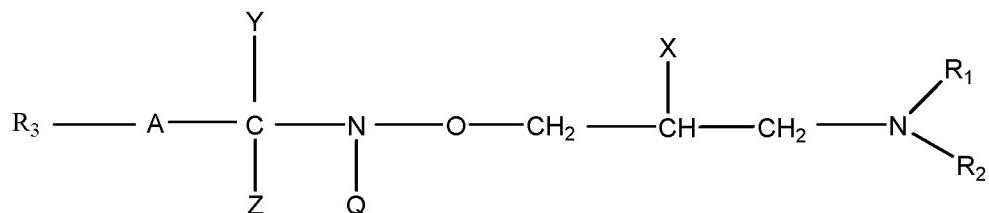
R3 jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogén atommal, trifluor-metil-csoporttal, vagy 1–6 szénatomos alkoxi csoporttal 1–3-szorosan helyettesített fenil csoport, mely adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált lehet;

A jelentése 1–4 szénatomos alkilén csoport vagy kémiai kötés, továbbá

- a) Z+Y = O; Q=H; X=OH, vagy
- b) X+Y = O; Z+Q = kémiai kötés, vagy
- c) Z+Q = kémiai kötés, X=OH, Y+OR4 – ahol

R4 jelentése 1–7 szénatomos alkil csoporthoz.

A találmány szerinti vegyületek bizonyos érs zövőd mények terápiájában alkalmazhatók.





(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

216 830 B

- (21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02385
 (22) A bejelentés napja: 1992. 07. 21.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 259/10
 C 07 D 213/81
 C 07 D 295/088
 C 07 D 273/01
 C 07 D 333/38
 C 07 D 413/02
 A 61 K 31/16
 A 61 K 31/435

- (40) A közzététel napja: 1994. 11. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1999. 09. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Dormán György, 34%, Budapest (HU)
 dr. Literáti Nagy Péter, 18%, Budapest (HU)
 dr. Ürögdi László, 18%, Budapest (HU)
 dr. Bíró Katalin, 6%, Budapest (HU)
 dr. Hegedüs Erzsébet, 6%, Budapest (HU)
 dr. Jaszlits László, 6%, Budapest (HU)
 Jednákovics Andrea, 6%, Szentendre (HU)
 dr. Udvardy Nagy Istvánné, 6%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

BIOREX Kutató és Fejlesztő Rt., Veszprém (HU)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

N-[2-Hidroxi-3-amino-propoxi]-amidok és -imidátok, valamint dioxazinok, eljárás ezek előállítására, és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, ahol

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R₂ jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkilkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt alkot;

R₃ jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-cso-

porttal, vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal 1–3-szorosan helyettesített fenilcsoport, mely adott esetben benzolgýűrűvel kondenzált lehet;

A jelentése 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy kémiai kötés, továbbá

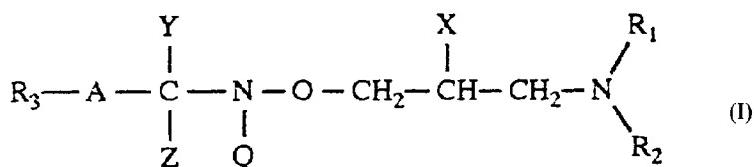
a) Z+Y=O; Q=H; X=OH, vagy

b) X+Y=O; Z+Q=kémiai kötés, vagy

c) Z+Q=kémiai kötés, X=OH, Y=OR₄ – ahol

R₄ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szcriti vegyületek bizonyos érszövődmények terápiájában alkalmazhatók.



A találmány tárgyát új N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok, azok inter- és intramolekuláris imidátszármazékaival, valamint sóik, és ezen vegyületek előállítása képezi. Ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszeri készítmények és azok előállítása. A találmány szerinti vegyületek különböző típusú (például diabetes mellitus) érszövődmények (például miokardiális ischaemia) terápiájában hasznosítható farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

A hidroxámsavak és észtereik biológiai aktivitása jól ismert. (L. Bauer, O. Exner: Angewandte Chem., 86, 426, [1974]; J. B. Summers et al: J. Med. Chem., 31, 1960, [1988]) A találmány tárgyát képező (I) általános képletű molekulákban egy adrenerg ligand jellegű amino-propanol szerkezeti egység kapcsolódik észtercsoportként a különböző hidroxámsavakhoz, amelyek így az alapmolekuláktól eltérő farmakológiai profillal rendelkeznek.

A DE 2 651 083 számú német leírás olyan (Ic) általános képletű vegyületet ismertet, ahol R₃ metilcsoport, A kémiai kötés, és R₄ etilcsoport. E vegyületet csak intermedierként alkalmazzák, és gyógyszeri hatást sem tulajdonítanak neki.

Korábbi kutatásaink során úgy találtuk, hogy az O-(2-hidroxi-3-aminopropil)-hidroximsav-halogenidek (T/54110 számon közzétett magyar szabadalmi bejelentés, közötöve 1991. 01. 28.) hatásosak a diabéteszes erek kóros elváltozásainak terápiájában. A jelen találmányban leírt, N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok és imidátszármazékaik a fenti vegyületekhez hasonlóan értékes farmakológiai hatásokat mutatnak bizonyos, például diabéteszben fellépő patológiás kardiovaszkuláris állapotok kezelésében állatkísérletes tesztekben.

A találmány tárgyát tehát (I) általános képletű, új N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok (I/a) és azok inter- és intramolekuláris imidátszármazékaik [(I/b), illetve (I/c)], valamint sói, továbbá azok előállítása képezi. Az (I) általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

R₂ jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkilkilcsoport; vagy

R₁ és R₂ jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklus gyűrűt alkot;

R₃ jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy 1–6 szénatomos alkoxicscsoporttal 1–3-szorosan helyettesített fenilcsoport, mely adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált lehet;

A jelentése 1–4 szénatomos alkilénscsoport vagy kémiail kötés, továbbá az (I/a) általános képletű vegyületek esetében

a) Z+Y=O; Q=H; X=OH,

továbbá az (I/b) általános képletű vegyületek esetében

b) X+Y=O; Z+Q=kémiai kötés,

továbbá az (I/c) általános képletű vegyületek esetében

c) Z+Q=kémiai kötés, X=OH, Y=OR₄ – ahol

R₄ jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport.

Az (I/a) általános képletű vegyületek (2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok, az (I/b) általános képletű vegyületek 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazinok, mig az (I/c) általános képletű vegyületek alkil-[N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)]-imidátk.

Mint említettük, az (I/b) és (I/c) általános képletű vegyületek az (I/a) általános képletű vegyületek inter- és intramolekuláris származékaik. Ily módon ezek előállítása szoros összefüggésben van egymással.

10 A fentiekben említett alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú egyaránt lehet, és célszerűen legfeljebb 7 szénatomot tartalmaz. Előnyösek az 1–5 szénatoms alkilcsoportok, például a metil-, etil-, propil-, butil- és pentilcsoportok, valamint csekk izomerei.

15 Az alkoxicscsoport célszerűen 1–6 szénatomot tartalmaz, alkilrésze általában megfelel a fenti alkilcsoportoknak.

20 A cikloalkilkilcsoport 3–8, célszerűen 5–7 gyűrűtagot tartalmaz, előnyös a ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilkilcsoport.

25 Az (I/a) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő:

A/1 eljárás szerint

25 egy (II) általános képletű hidroxámsavat, illetve annak sóját – ahol M jelentése hidrogén-, alkáli-, alkáliföldfém-, vagy kvaterner alkil-ammórium-ion; R₃ és A jelentése azonos az (I) általános képletben megadottakkal – 0,1–2,0 ekvivalens szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében alkilezünk egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, ahol L kilépőcsoport, amelyet kívánt esetben (L=klóratom) „in situ” állítunk elő epiklorhidrin és a megfelelő (IV) általános képletű aminvegyüt addíciójával.

30 Az L csoport az irodalomból ismert bármely kilépőcsoport lehet. Célszerűen alkalmazható ilyen csoportok például a halogénatomok, például klór-, bróm- vagy jódatom, az alkil-, illetve aril-szulfonil-oxi-csoportok, például a metánszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi-csoport, és hasonlók.

35 A/2 eljárás szerint

35 egy (V) általános képletű O-(2-hidroxi-3-aminopropil)-hidroxilamin-származéket, ahol R₁ és R₂ jelentése megegyezik az (I) általános képletben megadottakkal, acilezzünk egy (VI) általános képletű savszármazékkal – ahol

40 R₃ a fenti és T hidroxilkilcsoport vagy aktiválócsoport – önmagukban (például a peptidkémából) ismert módon, például savhalogenidekkel (T jelentése halogénatom), illetve aktivált észterekkel (T jelentései a peptidkémában használatos észtercsoportok) bázis jelenlétében, vagy

45 50 karbonsavakkal aktiválóágensek (diciklohexil-karbodiimid stb.) alkalmazásával; illetve „in situ” előállított savhalogenid útján, vagy vegyes anhidrid útján, vagy az A/3 eljárás szerint

55 egy (I/b) általános képletű 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-származéket vizes szervetlen sav, például ásványi savak: HCl, H₂SO₄ stb., vagy szerves sav (például p-toluolszulfonsav, ccctsav stb.) hozzáadásával elhidrolizálunk.

55 60 Az (I/b) általános képletű vegyületeket az alábbi módon állítjuk elő: a

B/1 eljárás szerint

egy (IX) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol Hlg jelentése klór-, brómatom – egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, amely az 1-helyzetben L-kilépőcsoportot tartalmaz, 1–10 ekvivalens erős bázis jelenlétében ciklizálunk; vagy a

B/2 eljárás szerint

egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol Hlg jelentése klór-, brómatom – bázis jelenlétében ciklizálunk.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket a C eljárás szerint állítjuk elő oly módon, hogy egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol a szubsztituentek jelentése megegyezik a B/2 eljárásnál megadottakkal – 1–10 ekvivalens alkáli-fém-alkoholát megfelelő alkoholos oldatával forralunk.

A találmány tárgyat képező (I/a, b, c) általános képletű molekulákat előnyösen az alábbi utakon állítjuk elő.

1. (I/a) általános képletű vegyületek:

Az A/1 eljárásban egy (II) általános képletű hidroxámsavat, illetve annak sóját – ahol a szubsztituentek jelentése megegyezik az előbbiekben megadottakkal – alkilezünk az irodalomban jól ismert módon (P. A. S. Smith: *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*. Benjamin, New York (1966), Vol. 2., 68. oldal; S. R. Sandler, W. Caro: *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, New York [1972], Vol. 3, 406. oldal) egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, ahol a szubsztituentek jelentése megegyezik az előbbiekben megadottakkal.

A reakció az –NH– csoport jelentős mértékű α -efektusa következtében regioszelektíven (I) általános képletű monoalkilezett vegyületekhez vezet. (D. Barton, W. D. Ollis: *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon Press, 1979. Vol. 2, 1036–1045.; J. D. Aubort, R. F. Hudson, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 937, [1970].)

Az alkilezés előnyösen szerves vagy szervetlen bázisok jelenlétében játszódik le, melyek köre kiterjed, de nem korlátozódik az alábbi bázisokra: alkálifém-karbonátok, -hidrogén-karbonátok, -hidroxidok, illetve -alkoholátok (beleértve in situ előállítva a megfelelő alkálifém-ból és alkoholból), alkáliföldfém-oxidok, kvaterner ammónium-hidroxidok, szerves aminok (például tercier aminok, előnyösen triethyl-amin, diethyl-isopropil-amin; piridin, dimethyl-amino-piridin, 2,6-lutidin, 2,4,6-kollidin, piperidin, N-methyl-morfolin, imidazol, vagy biciklikus amidinek, előnyösen például 1,8-diazabaciciklo-[5.4.0]undec-7-én [DBU]). Az alkalmazott bázisok protonakceptorként, illetve savmegkötöként szolgálnak. Mennyiségük, amennyiben szabad hidroxámsavból indulunk ki, minimálisan 1,1, megfelelő hidroxamátsó esetén minimálisan 0,1 (előnyösen 0,6–0,9) ekvivalens.

Az alkilezést végrehajthatjuk vizes közegben, víztartalmú vagy vízmentes, poláros szerves oldószerben (például vizes vagy vízmentes alkoholokban, például metanolban, etanolban, izopropanolban; előnyösen etanol-víz=10:1 arányú elegyében, továbbá vizes vagy vízmentes acetonitrilben, dioxánban, dimethyl-formamidban, dimethyl-szulfoxidban, hexametyl-foszforsav-triamidban, acetonban, tetrahidrofuránban, 1,2-dime-

toxi-etánban stb.) vagy vízzel nem elegendő szerves oldóserekben (például klórozott szénhidrogének, előnyösen diklór-metán, kloroform, szén-tetraklorid; aromás szénhidrogének, előnyösen benzol, toluol, xilol), 5 utóbbi esetben vízmentes közegben vagy vizes, heterogén fázisban is. Heterogén fázisban előnyösen alkalmazhatunk tetraalkil-ammoniumsókat, koronaétereket, vagy egyéb fázistranszfer katalizátort is.

A reakciót az oldószertől és az alkalmazott bázistól 10 függően –20–150 °C között, előnyösen az oldószer, illetve az oldószerclegy forrpontján végezzük.

Az adagolásnál kétféleképpen járhatunk el: a hidroxámsavat feloldjuk a megfelelő szerves oldószerben, vagy a hidroxamátsót víztartalmú, szerves oldószerben, 15 és ehhez adagoljuk

a) a (III) általános képletű 3-amino-2-propanolszármazék vizes vagy szerves oldószeres oldatát, és ezt követően a bázist vagy annak vizes oldatát, illetve szuszpenzióját 25 °C-on vagy az oldószer forrpontján;

20 b) az a)-ban leírtakkal fordított sorrendben végezzük az adagolást.

Az A/1 eljárás módosított változatában a (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékokat L-klóratom esetén „in situ” állítjuk elő ekvivalens epiklórhidrin

25 és egy (IV) általános képletű amin – ahol a szubsztituentek jelentése megegyezik az előbbiekben megadottakkal – reakciójában, amit közvetlenül az alkilezésnél használt megfelelő szerves oldószerben hajtunk végre. Az epiklórhidrin–amin addíció teljessé válása után a

30 keletkezett 1-klór-3-amino-2-propanol oldatát a megfelelő hidroxamát bázikus oldatához adagoljuk. Ez a módosítás különösen akkor előnyös, ha a (III) általános képletű amino-propanol-származékban R₁ vagy R₂ közül az egyik hidrogénatom, mivel az ilyen 1-klór-3-amino-2-propanol-származékok sósavkilépés közben azetidinolgyűrűt alkotnak állás, illetve magasabb hőmérséklet alkalmazása (például bepárlás) esetén. (V. R. Gaertner, Tet. Lett., 39, 4691, [1966])

Az A/2 eljárás során a találmány tárgyat képező (I/a) 40 általános képletű vegyületeket (VI) általános képletű savszármazékok és az irodalomból ismert (V) amino-oxi-propanol-aminok (DE 26 51 083, német szabadalom) kondenzációjával, valamely, például a peptidkémiai ismert kapcsolási módszerrel (M.

45 Bodánszky: *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York [1984]) állítjuk elő, például az alábbi körülmények között:

Ha T valamely aktiválócsoport, akkor jelentése például halogénatom, valamely észterképző csoport, azid, 50 acil-oxi-csoport (vegyes anhidrid esetén), az eredeti savnak megfelelő acil-oxi-csoport (szimmetrikus anhidrid), és hasonlók. Ha T jelentése hidroxilcsoport, a reakciót célszerűen valamely önmagában ismert kondenzálószer jelenlétében végezzük.

55 Savhalogenid, illetve aktivált észterek esetén szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében hajtjuk végre az acilezést, előnyösen vízmentes, illetve protonmentes oldóserekben, az oldószertől és az alkalmazott bázistól függően –20–150 °C között. Csökkent reaktivitású savszármazékok (például R₃=aromás csoport) esetén az

acilezcs lejátszódik vizes közegben alkálifém-hidroxid jelenlétében is. A savkloridotokat a megfelelő karbonsavból kívánt esetben „*in situ*” állítjuk elő.

A fentiekben vázolt acilezésket elvégezhetjük fázis-transzfer körülmények között heterogén fázisban is (lásd az A/1 eljárásnál leírtakat).

Karbonsavak esetén a peptidkémiaiban alkalmazott kondenzálószereket (például diciklohexil-karbodiimid, karbonil-diimidazol) használunk, vagy vegyes anhidrid képzésével növeljük meg a karbonsav acilezőképességét.

Az alkalmazott körülmények (hőfok, bázis, molaránya) azonosak a savhalogenideknél, illetve észtereknél leírtakkal.

Az A/3 eljárás szerint a későbbiekben ismertetett módon előállított (I/b) általános képletű dioxazinszármazékok hidrolízisével jutunk a kívánt (I/a) általános képletű vegyületekhez. A hidrolizist vizes ásványi vagy szerves savval (előnyösen vizes sósav, kénsav, illetve p-toluolszulfonsav vagy ecetsav) 5–100 °C között (előnyösen 25–40 °C) végezzük; kívánt esetben vízzel clegyedő oldószerekkel hígítva, illetve vízzel nem elegyedő oldószerekkel heterogén fázisban hajthatjuk végre (oldószereket lásd az A eljárásnál).

Eljáratunk úgy is, hogy először vízmentes oldószerben, előnyösen dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban Lewis-savakat (előnyösen BF_3 , AlCl_3 , ZnBr_2 , ZnCl_2 , TiCl_4 , illetve oldószertartalmú komplexei) alkalmazunk, majd a képződő komplexet vizzel megbontjuk.

2. (I/b) általános képletű vegyületek:

Az (I/b) általános képletű 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-származékok előállítására több lehetőség is kínálkozik hidroxámsavból, illetve hidroxámsav-származékokból kiindulva. Az eljárásiok elsősorban abban különböznek, hogy a két O–C kémiai kötést egyidejűleg vagy külön, egymást követő reakciótápkésekben alakítjuk ki. Első esetben valamely 1,2-bifunkcionálizált 3-amino-propán-származékot reagáltatunk közvetlenül hidroxámsavval vagy megfelelő származékával (3+2 ciklizáció) (J. E. Johnson et al., J. Org. Chem., 36, 284–294. [1971]).

A B/1 eljárás szerint

egy (IX) általános képletű hidroximoil-halogenidet és egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékot ciklizálunk szervetlen vagy szerves bázis (alkálifém-, illetve kvaternér alkil-ammónium-hidroxid, alkálifém-alkoholát, tercier aminok, előnyösen triethylamin, dietil-izopropil-amin, piridin, piperidin, N-metilmorfolin, biciklikus amidinek, előnyösen például 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én [DBU]) jelenlétében.

Ez az eljárás különösen előnyös, hiszen itt a kiindulási anyagokban különböző típusú funkciós csoportok vannak jelen, biztosítva a ciklizáció regioszelektivitását.

A másik változatban az N–O–C kémiai kötést és az intramolekuláris alkilezéshez (észterezéshez) szükséges funkciós csoportokat előzetesen alakítjuk ki. Ebben a változatban

A B/2 eljárás szerint

egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroxámsav-halogenidet ciklizálunk valamely, a B/1 eljárásnál felsorolt bázis jelenlétében.

A B/1-B/2 eljárásokat vízmentes poláros oldószerben (például alkoholokban, előnyösen metanolban, etanolban, izopropanolban; továbbá acetonitrilben, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, hexame-

- 5 til-foszforsav-triamidban, acetonban); vízmentes éter típusú oldószerben (előnyösen dietil-éterben, tetrahidrofuránban, dioxánban); halogéntartalmú oldószerben (előnyösen kloroformban, diklór-metánban) hajthatjuk végre.
- 10 3. (I/c) általános képletű vegyületek:
Az (I/c) általános képletű alkil-[N-(2-hidroxi-3-aminopropoxi)]-imidátor előállításánál
a C/ eljárás szerint
egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-15 propil)-hidroximoil-halogenidet az irodalomban ismert módon 1–10 ekvivalens alkálifém-alkoholát megfelelő, alkoholos oldatával forralunk [J. E. Johnson és munkatársai, J. Org. Chem., 41, 252–258. (1976)].
- 20 A találmany szerinti vegyületek sói savaddíciós sók, előnyösen a gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók. Sóképzésre alkalmas savak, például a szervetlen savak, például sósav, hidrogén-bromid, kénsav stb., a szerves savak, például alkánkarbonsavak, például hangyasav vagy ecetsav, fumársav, borostyánkősav stb., a savas csoportokat tartalmazó aminosavak, például aszparaginsav, glutaminsav stb., és haszonírók.
- 25 A találmany szerinti vegyületek antiischaemiás és antianginás hatással rendelkeznek.
- 30 30 Állatkísérletekben a különböző módon (kémiai, mechanikai) létrehozott akut koronária vazokonstrikció miokardiális hipoxiát okoz, ami krónikus esetben ischaemiához vezet. Az ischaemiás szívbetegségen a koszorúerek spazmusá, organikus szükülete, vagy minden kettő miatt felbomlik a szívizom oxigénellátása és -igénye közötti egyensúly, és ez végül a szívelégtelenség kifejlődését okozhatja. A miokardium krónikus ischaemiás állapota váltja ki a keringési megbetegedésben szennedő egyének viszonylag nagy populációját érintő
- 35 40 anginás állapotot (angina pectoris).
- 45 A miokardiális ischaemiará jellemző patológiás EKG-elváltozásokat (ST-szakasz eleváció) patkányokon demonstráltuk, és ennek gátlásából tudtunk következtetni a vizsgált molekulák antiischaemiás/antianginás effektusára (K. Sakai et al.: J. Pharmacol. Methods 5: 325, [1981]; L. Szekeres et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 196: 15 [1976]).
- 50 Ez a vizsgálatokat 200–250 g tömegű, him Wistar patkányokon végeztük. Az állatokat 1,0 g urettánnal intraperitoneálisan (ip.) eladtattuk, majd ezt követően Standard II-es elvezetéssel EKG-felvételleket készítettünk (Medicor ER-14 típusú készülék), amit megismételtünk a koronáriaartériák vazospazmusát kiváltó vazopresszin (Sandoz) intravénás (iv.) beadása után (a farokvénába injiciálva 3–6 NE/kg-os adagban). Ezt a kísérleti eljárást megismételtük a vizsgálati anyagok (az 1.; 2.; 4.; 11. „A” és „B” példában előállított vegyületek) 1,0 mg/kg iv. adagjának jelenlétében is egy másik állatcsoporton (a farokvénába injiciálva). A kísérletekben a vazopresszin 55 indukálta ST-szegment eleváció anyaghatalásra történő
- 60

gátlását (a miokardiális ischaemiára jellemző patológiás EKG-elváltozás normalizálása) tekintettük antiischaemias effektusnak.

A mérési adatok statisztikai értékelését az egymintás Student-féle t-próbával végeztük. Megadtuk az átlagértékeket, valamint az átlag hibáját és az átlagtól való eltérést (S. E. M.; S. D. M.). A változás szignifikáns, ha $p < 0,05$.

A vizsgálati anyagok antiischaemias/antianginás hatékonyságának vizsgálatát megelőzően, tájékoztató akut toxicitási és magatartási vizsgálatokat végeztünk éber egereken 100 mg/kg-os ip. és 200 mg/kg-os orális (po.) adagokban az úgynevezett Irwin-teszten (S. Irwin et al.: Psychopharmacol. 13: 224, [1968]).

Vizsgálataink eredményét a mellékelt táblázatokban foglaltuk össze. Az Irwin-teszten kapott eredményekből megállapítható, hogy egy molekula kivételével (5. példa) az N-(2-hidroxi-3-amino-propoxi)-amidok és imidátk toxicitási és magatartásbeli változásokat nem okoztak. A vazopresszinnel kiváltott ischaemiában különösen a 11/„A” és 11/„B” példák mutattak kiemelkedő és biológiai szempontból is jelentős antiischaemias effektust 1,0 mg/kg-os iv. adagban. Ez alacsonyabb, mint az irodalomban ismeretes és humán terápiában alkalmazott, nem dihidro-piridin-struktúrájú Ca^{2+} -antagonisták (például Bepridil®) szokásos antianginás dózisa, így a leírt új vegyületek potenciálisan alkalmasak lehetnek terápiás felhasználásra.

A vizsgált vegyületek antiischaemias hatása

Vegyület (példaszám)	n	ST-szakasz emelkedés gátlása [%]
1.	5	25
2.	5	33
4.	5	4
11/A	5	55
11/B	6	58

n=állatszám X±S. E. M.

A vizsgált vegyületek tájékoztató toxicitási és viselkedési hatásának vizsgálata Irwin-teszten (egereken: 100 mg/kg ip. és 200 mg/kg po.)

Vegyület (példa)	Dózis (mg/kg)	Magatartásbeli változás	Toxicitás (pusztulás/állat- szám)
1.	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
2.	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
4.	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
5.	100 ip. 200 op.	dyspnoe, légzésbénulás	5/5 2/5
11/A	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5
11/B	100 ip. 200 op.	nincs nincs	0/5 0/5

A találmányt az alábbi példákban részletesen is ismertetjük, anélkül, hogy a bejelentés oltalmi körét kizárolag az ott megadottakra korlátoznánk.

5 Példák

1. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-benzamid
1,5 g (26,73 mmol) kálium-hidroxidot feloldunk

50 ml etanol és 5 ml víz elegyében. Ehhez adunk 5 g

10 (28,57 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót, és 5,052 g (28,46 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt intenzív keverés mellett. A keletkező szuszpenziót tíz órán keresztül forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot 20 ml díklór-metán és 10 ml víz ke-

15 verévében 30 percig keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 5 ml vízzel és 5 ml telített sóoldattal kirázzuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.

Az olajos bepárlási maradékot aceton-hexán 2:3

20 arányú elegyéből kristályosítjuk 0 °C-on 12 óra alatt.

Termelés: 3,0 g (37,8%) fehér por.

Op.: 103–105 °C

VRK: Rf.: 0,42

Réteg: Kieselgel 60;

25 Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH_4OH
7:6:6:1

Analízis: ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, számított/mért [%]):

C 64,72/64,25

H 7,97/7,91

N 10,05/9,95

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző szávok [cm^{-1}] /KBr): 3389, 3194, 2932, 1663, 1590, 1310, 1132, 1045, 717.

$^1\text{H-NMR}$: (250 MHz, oldószer: CDCl_3 ; referens:

35 TMS: 0,0 [ppm]) 7,88 d, 2H (fenil 2-6); 7,35–7,52 m, 3H (fenil 3-4-5); 7,0 b, 2H (NH, OH); 4,1 d, 2H (NOCH_2); 3,90 m, 1H (CHOH); 2,54 m, 2H (CH_2N); 2,4 m, 4H (piperidin 2× NCH_2); 1,52 m, 4H és 1,4 m, 2H (piperidin 3× CH_2).

40 $^{13}\text{C-NMR}$: (63 MHz, oldószer: CDCl_3 , referens:

CDCl_3 , 77,0 [ppm]) 160,0 (C=O); 132,0, 131,7, 128,5, 127,1 (fenil 1-4-{2,6}-{3,5}); 78,5 (NOCH_2); 66,0 (CHOH); 60,5 (CH_2N); 54,7 (piperidin 2× NCH_2); 25,7 és 24,0 (piperidin 3× CH_2).

45

2. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboxamid

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel,

50 hogy kiindulási komponensekként 3,7 g (21 mmol) N-hidroxi-3-piridin-karboxamid-káliumsót és 3,74 g (21 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk; továbbá a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk. (Töltet: 120 g, Kieselgel 60, 230–400 mesh, eluens:

55 kloroform:metanol=2:1; majd 1:1)

Az így nyert halványsárga olajat aceton-hexán elegyből (1:1,2) kristályosítjuk –10 °C-on 3–4 nap alatt.

Termelés: 1,97 g (35,3%) fehér por.

Op.: 109–111 °C

60 VRK: Rf.: 0,16

- Réteg: Kieselgel 60;
 Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
 7:6:9:1
- Spektroszkópiai adatok:
 IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 3169, 2951, 1593, 1553, 1342, 1142, 1111, 960, 729.
¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 8,98 s, 1H; 8,54 d, 1H; 8,08 d, 1H; 7,25 m, 1H (piridin 2-6-4-5); 7,72 b, 2H (NH, OH); 4,23 m, 1H, (CHOH); 3,99 q, 2H (NOCH₂); 2,58–2,84 m, 6H (3×NCH₂); 1,61 m, 4H; 1,47 m, 2H (piperidin 3×CH₂).
¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 162,9 (C=O); 150,8, 148,1, 134,9, 129,8, 123,1 (piridin 2-6-4-3-5); 77,4 (NOCH₂); 65,6 (CHOH); 60,2 (CH₂N); 54,7 (piperidin 2×NCH₂); 26,0 és 24,1 (piperidin 3×CH₂).
- 3. példa*
 N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-(trifluorometil)-benzamid
 mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 2 g (6,8 mmol) N-hidroxi-3-(trifluor-metil)-benzamid-káliumsót és 1,2 g (6,8 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk.
 A terméket aceton–éter 1:1 arányú elegyéből kristályosítuk 0 °C-on 12 óra alatt.
 Termelés: 1,1 g (37%) fehér por.
 Op.: 129–131 °C
 VRK: Rf.: 0,29
 Réteg: Kieselgel 60;
 Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
 7:6:6:1
- Spektroszkópiai adatok:
 IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 3435, 3042, 2943, 1610, 1580, 1456, 1315, 1269, 1128, 1096, 951, 816, 694.
¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 8,1 s, 1H; 7,96 d, 1H; 7,67 d, 1H; 7,49 m, 1H (fenil 2-4-6-5); 7,0–7,25 b, 2H (NH, OH); 4,09–4,13 m, 2H (NOCH₂); 3,95 m, 1H (CHOH); 2,62 m, 2H (CH₂N); 2,48 m, 4H (piperidin 2×NCH₂); 1,58 m, 4H és 1,45 m, 2H (piperidin 3×CH₂).
¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 163,6 (C=O); 133,7, 131,0, 130,3, 129,0, 127,7, 124,1 (fenil 1-3-5-6-2 v. 4); 123,7 (CF₃); 78,0 (NOCH₂); 66,3 (CHOH); 60,6 (CH₂N); 54,8 (piperidin 2×NCH₂); 25,5 és 23,8 (piperidin 3 ×CH₂).
- 4. példa*
 N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamid
 mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 0,60 g (2,4 mmol) N-hidroxi-2-(3,4-dimétoxi-fenil)-acetamid-káliumsót és 0,427 g (2,40 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk.
 Az olajos bepárlási maradékot (0,45 g) 2 ml aceton-hexán 2:3 arányú elegyéből kristályosítjuk 0 °C-on 12 óra alatt.
- Termelés: 250 mg (29,4%) fehér por.
 Op.: 103–105,5 °C
 VRK: Rf.: 0,44
 Réteg: Kieselgel 60;
 Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
 7:6:6:1
- Spektroszkópiai adatok:
 IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 3358, 2941, 1657, 1516, 1159, 1032, 795.
 10 ¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 6,78–6,87 d+s, 3H (fenil 2-5-6); 6,3 b, 2H (NH, OH); 3,94 d, 2H, (NOCH₂); 3,85 s, 3H (2×OCH₃); 3,42 s, 2H (CH₂CO); 2,48 m, 2H (CH₂N); 2,32 m, 4H (piperidin 2×CH₂); 1,55 m, 4H és 1,43 m, 2H (piperidin 3×CH₂).
¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 169,0 (C=O); 148,9, 148,1, 126,5, 121,2, 112,2, 111,3, (fenil 3-4-6-1-2-5); 78,9 (NOCH₂); 65,5 (CHOH); 60,3 (CH₂N); 55,7 (piperidin 2×CH₂N); 20 54,6 (2×OCH₃); 39,9 (CH₂CO); 25,8 és 23,9 (piperidin 3×CH₂).
- 5. példa*
 N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3,3-difenil-propionamid
 mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 4,4 g (15,8 mmol) N-hidroxi-3,3-difenil-propionamid-káliumsót és 2,8 g (15,8 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt használunk.
 Az olajos bepárlási maradékot aceton–hexán 2:3 arányú elegyéből kristályosítjuk –70 °C-on.
 Az azonnal kiváló nyerterméket száritás után 5,5-szeres izopropanolból átkristályosítjuk.
 35 Termelés: 1,66 g (27,6%) fehér por.
 Op.: 125–127,5 °C
 VRK: Rf.: 0,56
 Réteg: Kieselgel 60
 Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
 40 7:6:9:1
- Spektroszkópiai adatok:
 IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 3175, 2932, 1659, 1497, 1082, 750, 690.
¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm]) 7,18–7,31 m, 10H (2×fenil); 4,6 t, 1H (difenil-CH); 3,72 d, 2H (NOCH₂); 3,52 m, 1H (CHOH); 2,8 d, 2H (CHCH₂CO); 2,48 m, 2H (CH₂N); 2,26 m, 4H (piperidin 2×NCH₂); 1,58 és 1,45 (piperidin 3×CH₂).
¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 169,0 (C=O); 143,2, 127,8, 127,6, 126,6 (2×fenil 1-{2,6}-{3,5}-4); 78,7 (NOCH₂); 65,6 (CHOH); 60,24 (NCH₂); 54,7 (piperidin 2×NCH₂); 47,0 (CH₂CO); 40,0 (CHCH₂); 26,0 és 24,1 (piperidin 3×CH₂).
 55 *6. példa*
 N-[2-Hidroxi-3-(ciklohexil-amino)-propoxi]-benzamid
 mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 2,5 g

(14 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót és 2,72 g (14 mmol) 1-klór-3-(ciklohexil-amino)-2-propanolt használunk.

A nyers kristályos terméket 25-szörös izopropanolból átkristályosítjuk.

Termelés: 0,54 g (14%) fehér por.

Op.: 166–170 °C.

VRK: Rf.: 0,34

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 3422, 2935, 1620, 1588, 1547, 1335, 1124, 1098, 708.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: d₆-DMSO); referens: DMSO: 2,5 [ppm] 7,78 d, 2H (fenil 2-6); 7,4–7,52 m, 3H (fenil 3-4-5); 4,45 b, 3H (2×NH, OH); 3,90–4,0 m, 3H (CHOH, NOCH₂); 2,35–2,8 m, 3H (CH₂N, NCH); 1,0–1,95 m, 1OH (5×CH₂).

7. példa

N-[2-Hidroxi-3-(dicitil-amino)-propoxi]-benzamid

Az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 2,2 g (12 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót és 2,0 g (12 mmol) 1-klór-3-(dicitil-amino)-2-propanolt használunk; továbbá a terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (Töltet: 120 g, Kieselgel 60, 230–400 mesh; eluens: aceton).

Termelés: 0,73 g (23%) halványsárga olaj.

VRK: Rf.: 0,39

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm] 7,75 d, 2H (fenil 2-6); 7,34–7,47 m, 3H (fenil 3-4-5); 6,8 b, 2H (NH, OH); 3,84–4,15 m, 3H (CHOH, NOCH₂); 2,49–2,62 m, 6H (3×CH₂N); 1,0 t, 6H (2×CH₃).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 165,7 (C=O); 131,8, 131,5, 128,3, 126,9 (fenil 1-4-2,6-3,5); 78,4 (NOCH₂); 66,3 (CHOH); 54,9 (CH₂N); 46,9 (2×NCH₂); 11,3 (2×CH₃).

8. példa

N-[2-Hidroxi-3-(terc-butil-amino)-propoxi]-benzamid

1,3 ml (1,41 g, 15,2 mmol) epiklórhidrint cseppegettünk körülbelül 10 perc alatt 1,6 ml (1,11 g, 15,2 mmol) terc-butil-amin 8 ml etanolos oldatához kevertetés és hűtés közben úgy, hogy a belső hőmérséklet 20 °C alatt maradjon. Ezután a reakcióegyet 3 napig állni hagyjuk. Ekkor 0,8 g (14,3 mmol) kálium-hidroxidot feloldunk 20 ml etanol és 3 ml víz elegyében. Ehhez adunk 2,66 g (15,2 mmol) N-hidroxi-benzamid-káliumsót és az előbbiekben elkészített 1-klór-3-(terc-butil-amino)-2-propanol fenti etanolos oldatát. Továbbiakban az 1. példában leírtakkal azonos módon járunk el.

Termelés: 0,58 g (14,1%) fehér por.

Op.: 89–91 °C

VRK: Rf.: 0,21

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

5 IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 3410, 2950, 1650, 1575, 1380, 1352, 1072, 822, 704.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm] 9,00–11,5 b, 2H, (2×NH v. OH), 7,90 s, 2H (fenil 2-6); 7,26 s, 3H (fenil 3-4-5);

10 4,48–4,63 m, 2H (NOCH₂); 3,77–3,84 m, 1H (CHOH); 2,60–2,74 m, 2H (CH₂N); 1,12 s, 3H (3×CH₃).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 162,3 (C=O); 137,2, 128,2, 127,6, 126,6 (fenil 1-4-2,6-3,5); 73,5 (NOCH₂); 67,0 (CHOH);

15 54,5 (C-[CH₃]₃); 45,3 (CH₂N); 25,5 (3×CH₃).

9. példa

N-[2-Hidroxi-3-(terc-butil-amino)-propoxi]-3-(trifluor-metil)-benzamid

20 mindenben a 8. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási komponensekként 1,3 ml (1,41 g, 15,2 mmol) epiklórhidrint, 1,6 ml (1,11 g, 15,2 mmol) terc-butil-amint és 3,42 g (15,2 mmol) N-hidroxi-3-(trifluor-metil)-benzamid-káliumsót használunk.

Termelés: 0,85 g (17,3%) fehér por.

Op.: 156–158 °C

VRK: Rf.: 0,24

Réteg: Kieselgel 60

30 Eluens: PhMe – MeOH – EtOAc – cc. NH₄OH
7:6:6:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 2976, 2858, 1612, 1556, 1379, 1352, 1313, 1273, 1165, 1130, 1072, 694.

35 ¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃; referens: TMS: 0,0 [ppm] 9,00–11,7 b, 3H, (2×NH, OH), 8,15 s+m, 2H (fenil 2-4); 7,37–7,55 m, 2H, (fenil 5-6); 4,43–4,60 m, 2H (NOCH₂); 3,76–3,83 m, 1H (CHOH); 2,62 b, 2H (CH₂N); 1,13 s, 3H (3×CH₃).

40 ¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 160,8 (C=O); 137,9, 130,0, 129,7, 128,0, 124,9, 123,5 (fenil 1-3-5-6-2[4]-4[2]); 124,4 (CF₃); 73,5 (NOCH₂); 66,9 (CHOH); 54,8 (C-[CH₃]₃); 45,3 (CH₂N); 25,4 (3×CH₃).

45 10. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboxamid

50 0,57 g 3-(3-piridil)-5-(piperidin-1-il-metil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazint 7,5 ml 1:1 arányú vizes sósavban oldunk, és 5 napon át állni hagyjuk. A hidrolízis teljessé válása után az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH=9-re lúgosítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk.

55 A maradékot 3×10 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd ismét bepároljuk. Az így nyert halványsárga olajat a 2. példában leírtak szerint kristályosítjuk.

Termelés: 0,38 g (62,8%) fehér por.

A kapott termék minősége és jellemzői megegyeznek a 60 2. példában leírtakkal.

11. példa

3-(3-Piridil)-5-(piperidin-1-il-metil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin (A termék) és metil-N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidát (B termék)

11,36 g (0,0382 mol) N-[2-hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-kloridot feloldunk 60 ml abs. metanolban, majd körülbelül 5 perc alatt 25 ml (0,1 mol) 25%-os metanolos nátrium-metilát-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot 210 ml diklór-metánban keverjük fél órán át, majd a kivált nátrium-kloridot kiszűrjük. A diklór-metános fázist 50 ml vízzel és 50 ml telített sóoldattal mosunk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk.

A nyertermékelegyet (9,8 g) oszlopkromatográfiával választjuk szét. Töltet: 150 g Kieselgel 60 (230–400 mesh), eluens: etil-acetát–acetón=5:1

A termék: 6,68 g (67,3%) halványsárga olaj.

VRK: R_f: 0,55

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: metanol–acetón–etyl-acetát 1:1:1

Spektroszkópiai adatok:

IR: (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 2951, 1701, 1610, 1590, 1470, 1354, 1100, 885, 700, 575.

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS: 0,0 [ppm]) 9,05 s, 1H; 8,67 d, 1H; 8,10 d, 1H; 7,32 m, 1H (piridin 2-6-4-5); 4,60 m, 1H, (CHO); 4,35 dd, 1H, J_{trans}²=2,8 Hz, (NOCH₂H_b); 3,92 d, 1H, J_{cisz}²=6,7 Hz, J_{ab}¹=11,5 Hz (NOCH₂H_b) 2,4–2,65 m, 6H (3×NCH₂); 1,60 m, 4H; 1,42 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 152,3 [C(O)=N]; 151,2, 147,1, 133,0, 126,6, 123,0 (piridin 2-6-4-3-5); 72,4 (CHO); 66,9 (NOCH₂); 59,4 (CH₂N); 55,7 (piperidin 2×NCH₂); 26,0 és 24,0 (piperidin 3×CH₂).

B termék: 2,95 g (29,7%) halványsárga olaj.

VRK: R_f: 0,23

Réteg: Kieselgel 60

Eluens: metanol–acetón–etyl-acetát 1:1:1

Spektroszkópiai adatok:

¹H-NMR: (250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS: 0,0 [ppm]) 9,04+8,93 2× s, 1H; 8,60 d, 1H; 8,16+7,96 2× d, 1H; 7,33 m, 1H (piridin 2-6-4-5); 4,09 m, 2H (NOCH₂); 4,02 m, 1H, (CHOH); 3,83 s, (OCH₃); 2,34–2,60 m, 6H (3×NCH₂); 1,60 m, 4H; 1,43 m, 2H (piperidin 3×CH₂).

¹³C-NMR: (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]) 156,7+152,4 [C(OCH₃)]; 150,6, 149,7+148,0, 136,7+134,0, 126,4+125,4, 122,8 (piridin 2-6-4-3-5); 77,0 (NOCH₂); 65,3 (CHOH); 61,2 (CH₂N); 54,7 (OCH₃); 54,6 (piperidin 2×NCH₂); 26,4 és 24,1 (piperidin 3×CH₂).

12. példa

3-(3-Piridil)-5-(piperidin-1-il-metil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin

0,5 g (2 mmol) N-hidroxi-3-piridin-karboximidoil-kloridot és 0,71 g (4 mmol) 1-klór-3-(piperidin-1-il)-2-propanolt feloldunk 10 ml abs. tetrahidrofuránban, majd 0 °C-ra hűtjük. A hőmérsékletet 0 °C-on tartva

1 ml (4 mmol) 25%-os metanolos nátrium-metilát-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on, majd 4 órán át szobahőfalon keverjük, majd bepároljuk. A maradékot 15 ml etil-acetátban oldjuk fel, majd kétszer 5 ml vízzel és 5 ml telített sóoldattal rágzzuk ki. A szerves fázist nátrium-szulfáton száritjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

Töltet: 150 g Kieselgel 60 (230–400 mesh), cluens: etil-acetát–acetón=5:1.

Termelés: 228 mg (45%) halványsárga olaj.

A kapott termék minősége és jellemzői mindenben megegyeznek a 11. példában leírtakkal.

13. példa

3-(3-Piridil)-5-dietil-amino-metil-5,6-dihidro-1,2,4-dioxazin-hidroklorid

Mindenben a 11. példa szerint járunk el, a nyerterméket etil-acetát–acetón 5:1 elegyével, szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, majd a kapott olajos terméket izopropanolos közegben, sósavas izopropanollal hidroklorid sóvá alakítjuk.

Termelés: 29,1%.

Op.: 167–170 °C (iPrOH)

Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző savok [cm⁻¹] /KBr): 2970, 2934, 1607, 1362, 1069, 1015, 889, 812, 708.

¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS 0,0 [ppm]): 9,0 s, 8,62 d, 8,08 d, 7,32 m, 4H (piridin: 2-6-4-5); 4,52 m, 1H, (CHO); 4,28 dd, 1H (OCH_{2eq}); 3,94 dd, 1H (OCH_{2ax}); 2,5–2,8 m, 6H (3×NCH₂); 1,03, 6H (2×CH₃).

¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]): 152,3 (C=N–O); 151,1, 147,0, 133,0, 126,6, 123,0 (piridin: 2-6-4-3-5); 73,0 (CHO); 66,7 (OCH₂); 53,6 (NCH₂); 48,3 (2×NCH₂); 12,1 (2×CH₃).

Analízis (számított/mért [%]) C: 54,6/54,1 H: 7,0/7,0 N: 14,7/14,4.

14. példa

3-Fenil-5-[(piperidin-1-il)-metil]-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin

Mindenben a 11. példa szerint járunk el, a terméket etil-acetátos extrakcióból izoláljuk.

Nyertermék: 544 mg halványsárga olaj.

Kromatográfiás tisztítás után 210 mg VRK alapján tisztítja terméket nyertünk.

Termelés: 21%.

Spektroszkópiai adatok:

¹H-NMR (250 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: TMS 0,0 [ppm]): 7,8 d, 2H, 7,35–7,45 m, 3H (fenil: 2-6 és 3-5-4); 4,52–4,62 m, 1H (OCH); 4,23 dd, 1H (OCH_{2eq}); 4,39 dd, 1H (OCH_{2ax}); 2,68 d, 2H (CH₂N); 2,35–2,5 m, 4H (piperidin: 2×NCH₂); 1,4–1,7 m, 6H (piperidin: 3×CH₂).

¹³C-NMR (63 MHz, oldószer: CDCl₃, referens: CDCl₃, 77,0 [ppm]): 153,9 (C=N–O); 130,5, 130,3, 128,1, 125,6 (fenil: 1-4-2-6-3-5); 72,1 (OCH); 66,6 (OCH₂); 59,5 (CH₂N); 55,3 (piperidin: 2×CH₂N); 26,0 és 24,0 (piperidin: 3×CH₂).

8

Analízis (számított/mért [%]): C: 69,2/68,9 H: 7,7/7,75 N: 10,8/10.

15. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-1-naftalin-karboxamid

Mindenben az 1. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként N-hidroxi-1-naftalin-karboxamid-káliumsót használunk.

Termelés: 14%.

Op.: 104–107 °C (aceton–hexán).

Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző savok [cm^{-1}] /KBr): 3375, 2934, 2200–3200 b, 1641, 1439, 1325, 1113, 779.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, oldószer: CDCl_3 referens: TMS 0,0 [ppm]): 8,3 d, 7,92 d, 7,83 dd, 7,35–7,6 m, 7H (naftalin); 6,2 b, 2H (NH, OH); 3,86–4,16 m, 3H (CHOH , NOCH_2); 2,25–2,57 m, 6H (3 \times NCH_2); 1,32–1,6 m, 6H (piperidin 3 \times CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, oldószer: CDCl_3 referens: CDCl_3 77,0 [ppm]): 167,2 (C=O); 133,6, 130,7, 130,4 (naftalin>C=); 131,5, 128,2, 127,2, 126,5, 125,7, 125,2, 124,5 (naftalin –CH=); 79,0 (NOCH₂); 66,1 (CHOH); 60,5 (CH_2N); 54,6 (piperidin 2 \times NCH_2); 25,8 és 24,0 (piperidin 3 \times CH_2).

Analízis (számított/mért [%], limit: $\pm 0,4\%$): C: 69,4/69,7 H: 7,4/7,4 N: 8,5/8,52.

16. példa

N-[2-Hidroxi-3-(piperidin-1-il)-propoxi]-2-tiofén-karboxamid

1,74 g (10 mmol) 1-amino-oxi-2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propánt (2,651,083 számú NSZK-beli közrebecsítési irat) feloldunk 20 ml kloroformban és lehűtük 0 °C-ra. 1,47 g (10 mmol) 2-tenoil-klorid 10 ml kloroformban készített oldatát adjuk hozzá cseppenként 10 perc alatt. A reakcióleget 1 órán át szobahőfalon kevertetjük, majd szárazra pároljuk, és a terméket éterrel izoláljuk.

Termelés: 77%.

Op.: 112–116 °C.

Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző savok [cm^{-1}] /KBr): 3204, 2970, 2359, 1574, 1309, 1107, 957, 727.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, oldószer: CDCl_3 referens: TMS 0,0 [ppm]): 7,62 s, 7,42 d, 7,04 dd, (tiofén 2-5-4); 7,25 b, 2H (OH,NH); 4,0–4,22 m, 2H (NOCH₂); 3,85–4,0 m, 1H (CHOH); 2,42–2,75 m, 6H (CH_2N); 1,40–1,70 m, 6H (piperidin 3 \times CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, oldószer: CDCl_3 referens: CDCl_3 77,0 [ppm]): 161,4 (C=O); 136,0, 129,7, 128,9, 127,4 (tiofén 3-2-5-4); 78,3 (NOCH₂); 65,8 (CHOH); 60,6 (CH_2N); 54,6 (piperidin 2 \times CH_2N); 25,3 és 23,7 (piperidin 3 \times CH_2).

17. példa

3-(3-Piridil)-5-terc-butil-amino-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin

1,92 g (6,7 mmol) N-[2-hidroxi-3-(terc-butil-arni-no)-propoxi]-3-piridin-karboximidoil-kloridot feloldunk

43 ml 1N nátrium-hidroxid és 57 ml dioxán elegyében, majd 8 órán át refluxoltatjuk (100 °C). Ezután a reakcióleget bepároljuk, a maradékot 100 ml diklór-metánban feloldjuk, és 3 \times 50 ml vízzel rázzuk ki. A diklórmetános fázist nátrium-szulfáton száritjuk, majd bepároljuk. Az enyhén drappos, szilárd anyagot 30 ml éterrel eldörzsölve kristályosítjuk, majd szűrjük.

Termelés: 290 mg (17%).
Op.: 80–82,5 °C.

10 Spektroszkópiai adatok:

IR (jellemző savok [cm^{-1}] /KBr): 3309, 2963, 1607, 1366, 1130, 1117, 978, 925, 710.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, oldószer: CDCl_3 referens: TMS 0,0 [ppm]): 9,05 s, 8,64 d, 8,12 d, 7,33 m

15 4H (piridin 2-6-4-5); 4,54 m, 1H (CHO); 4,3 dd, 1H ($\text{OCH}_{2\text{eq}}$); 3,99 dd, 1H ($\text{OCH}_{2\text{ax}}$); 2,8–3,05 m, 2H (NCH_2); 1,13 bs, 9H (3 \times CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, oldószer: CDCl_3 referens: CDCl_3 77,0 [ppm]): 152,3 (C=N–O); 151,2, 147,0, 133,0,

20 126,6, 123,0 (piridin: 2-6-4-3-5); 74,6 (CHO); 66,4 (NOCH₂); 50,4 (C[CH_3]₃); 43,1 (CH_2N); 28,9 (3 \times CH_3).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

25

1. (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik, ahol

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

30 R_2 jelentése 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkilcsoport; vagy

R_1 és R_2 jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5–7 tagú, adott esetben további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó telített heterociklusos gyűrűt alkot;

35 R_3 jelentése piridil-, tienil- vagy difenil-metil-csoport, adott esetben halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal 1–3-szorosan helyettesített fenilcsoport, mely adott esetben benzolgylírával kondenzált lehet;

40 A jelentése 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy kémiai kötés, továbbá az (I/a) általános képletű vegyületek esetében

a) $Z+Y=O$; $Q=H$; $X=\text{OH}$,

45 továbbá az (I/b) általános képletű vegyületek esetében

b) $X+Y=O$; $Z+Q=\text{kémiai kötés}$,

továbbá az (I/c) általános képletű vegyületek esetében

c) $Z+Q=\text{kémiai kötés}$, $X=\text{OH}$, $Y=\text{OR}_4$ – ahol

48 R_4 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport.

(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

50 2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol

R_1 hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkilcsoport,

R_2 1–5 szénatomos alkil- vagy 5–7 szénatomos ciklo-

55 alkilcsoport, és

R_1 és R_2 együttes jelentése R_3 , A, Q, X, Y és Z az 1.

igénypontban megadott.

(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

56 3. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sav-

addíciós sóik eldállítására, ahol

60

9

R_1 , R_2 , R_3 , A, X, Y, Z és Q az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (I/a) általános képletű vegyületek előállítására

A/1 egy (II) általános képletű hidroxámsavat, illetve annak sóját – ahol

M jelentése hidrogén-, alkáli-, alkáliföldfém- vagy kvaterner alkil-ammónium-ion,

R_3 és A jelentésc azonos az (I) általános képletben megadottakkal –

0,1–2,0 ekvivalens szervetlen vagy szerves bázis jelenlétében alkilezünk egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, ahol

L kilépőcsoport, amelyet kívánt esetben ($L=$ klóratom) „in situ” állítunk elő, epiklóridin és a megfelelő aminvegyület addíciójával; vagy

A/2 egy (V) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroxil-amin-származékot, ahol

R_1 és R_2 jelentése megegyezik az (I) általános képletben megadottakkal,

acilezünk egy (VI) általános képletű savszármazékkal – ahol

R_3 a fenti és

T hidroxilcsoport vagy aktiválócsoport, vagy

A/3 egy (I/b) általános képletű 5-amino-metil-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-származékot vizes szervetlen sav vagy szerves sav hozzáadásával elhidrolizálunk, vagy

b) az (I/b) általános képletű vegyületek előállítására

B/1 egy (IX) általános képletű hidroximsav-halogenidet – ahol

Hlg jelentése klór-, brómatom –

5 egy (III) általános képletű 3-amino-2-propanol-származékkal, amely az l-helyzetben L kilépőcsoportot tartalmaz, 1–10 ekvivalens erős bázis jelenlétében cikлизálunk; vagy

B/2 egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol

Hlg jelentése klór-, brómatom – bázis jelenlétében cikлизálunk; vagy

c) az (I/c) általános képletű vegyületek előállítására

egy (VII) általános képletű O-(2-hidroxi-3-amino-propil)-hidroximsav-halogenidet – ahol a szubszituentek jelentése megegyezik a B/2 eljárásnál megadottakkal – 1–10 ekvivalens alkálifém-alkoholát megfelelő alkoholos oldatával forralunk;

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyületet

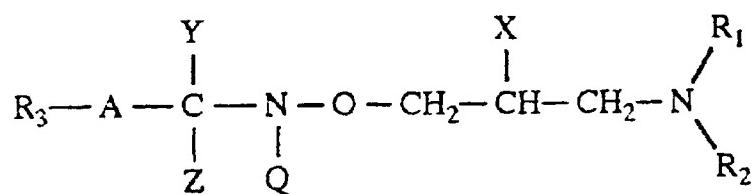
20 savaddíciós sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1992. 07. 21.)

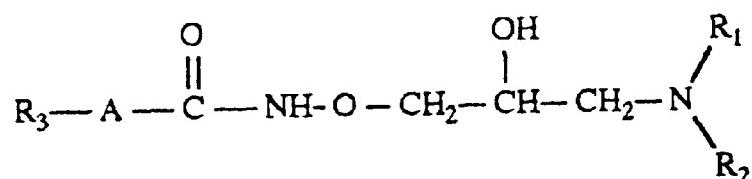
4. Gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészeti elfogadható savaddíciós

25 sóját tartalmazza, ahol R_1 , R_2 , R_3 , A, X, Y, Z és Q az 1. igénypontban megadott.

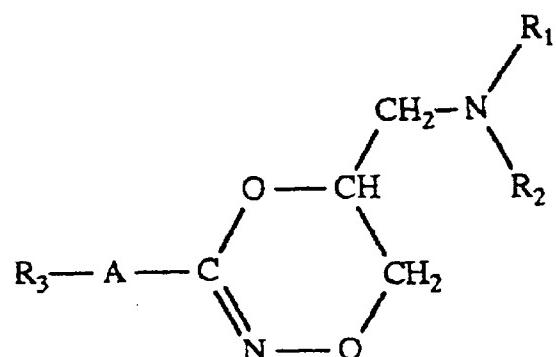
(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)



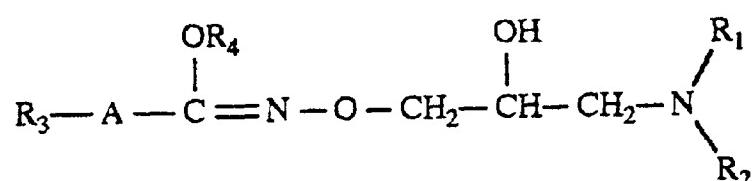
(I)



(I/a)



(I/b)



(I/c)

